

PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : A61K 7/42, 7/48	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/40215 (43) Date de publication internationale: 13 juillet 2000 (13.07.00)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/03310</p> <p>(22) Date de dépôt international: 29 décembre 1999 (29.12.99)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 98/16641 30 décembre 1998 (30.12.98) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PARFUMS CHRISTIAN DIOR [FR/FR]; 33, avenue Hoche, F-75008 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): NIZARD, Carine [FR/FR]; 31 Rue Raspail, F-94200 Ivry S/Seine (FR). MOREAU, Marielle [FR/FR]; 26, rue Autouillet, F-78770 Marcy (FR). BONTE, Frédéric [FR/FR]; 45, rue Tudelle, F-45100 Orléans (FR).</p> <p>(74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>
<p>(54) Title: COSMETIC OR DERMATOLOGICAL COMPOSITION CONTAINING AN ACTIVE PRINCIPLE STIMULATING HSP 32 PROTEIN SYNTHESIS IN THE SKIN AND COSMETIC TREATMENT METHOD</p> <p>(54) Titre: COMPOSITION COSMETIQUE OU DERMATOLOGIQUE CONTENANT UN ACTIF STIMULANT LA SYNTHÈSE DE LA PROTEINE HSP 32 DANS LA PEAU ET METHODE DE TRAITEMENT COSMETIQUE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns a dermatological or cosmetological composition, characterised in that it contains at least a compound capable of activating HSP 32 endogenous synthesis or a functional peptide fragment of such a protein with pharmaceutically and/or cosmetologically acceptable carriers. The invention also concerns the use of a compound selected from the group consisting of procyanidolic oligomers (PCO) and their derivatives, caffeic acid esters and their derivatives and mixtures of said compounds, for preparing a composition designed to activate endogenous synthesis of HSP 32 or a functional peptide fragment of such a protein.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>La présente invention concerne une composition dermatologique ou cosmétologique, caractérisée en ce qu'elle contient au moins un composé susceptible d'activer la synthèse endogène d'HSP 32 ou d'un fragment peptidique fonctionnel d'une telle protéine avec des excipients pharmaceutiquement et/ou cosmétologiquement acceptables. L'invention a également pour objet l'utilisation d'au moins un composé choisi dans le groupe constitué par les OPC et leurs dérivés, les esters de l'acide caféique et leurs dérivés et les mélanges de ces composés, pour la préparation d'une composition destinée à activer la synthèse endogène de HSP 32 ou d'un fragment peptidique fonctionnel d'une telle protéine.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovenie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brsil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Caméroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque			SV	Salvador		

**COMPOSITION COSMETIQUE OU DERMATOLOGIQUE CONTENANT
UN ACTIF STIMULANT LA SYNTHÈSE DE LA PROTEINE HSP 32 DANS
LA PEAU ET METHODE DE TRAITEMENT COSMETIQUE**

5 La présente invention se rapporte à des compositions, notamment dermato-cosmétologiques, utiles dans le domaine de la photoprotection et à des méthodes de traitement cosmétique de la peau exposée au rayonnement solaire.

Les radiations solaires, et principalement les rayonnements ultraviolets peuvent entraîner des phénomènes néfastes, à moyen ou long terme.
10 L'énergie solaire atteignant le sol se répartit, à des longueurs d'onde (λ) de 290 à 2500 nm, pour 50% dans l'infra-rouge ($\lambda = 800$ à 2500 nm), pour 40% dans le visible ($\lambda = 400$ à 800 nm) et pour 10% dans l'ultraviolet, où l'on distingue les UVA ($\lambda = 320 - 400$ nm) et les UVB ($\lambda = 290 - 320$ nm).

Si la pigmentation, immédiate (UVA) ou retardée (UVB), constitue
15 un moyen de défense naturelle de la peau, l'exposition aux rayonnements ultraviolets peut entraîner un érythème actinique, une hyperplasie épidermique, une sénescence cutanée (ou élastose solaire) et même, dans certains cas, favoriser l'apparition de cancers cutanés.

Si la majorité du rayonnement UVB est absorbée par la couche
20 cornée, 10% atteignent le derme ; la majorité des UVA (et du rayonnement visible) traverse l'épiderme, et 20 à 30% atteint le derme, où ils peuvent provoquer des altérations des cellules cutanées.

Il est admis que les UVA entraînent la production d'espèces d'oxygène réactif, en particulier via la génération intracellulaire d' H_2O_2 (Morlière
25 et al., 1992).

Les cibles cellulaires de ces composés sont nombreuses et les dégâts provoqués divers :

- ADN : coupures simple ou double brin, des pontages ADN-protéines,
- Protéines : l'oxygène singulet réagit avec certains résidus dont l'histidine et le
30 tryptophane,
- Membranes : peroxydation des acides gras polyéthyléniques.

Ces altérations ont lieu sur tous les types cellulaires cutanés, en particulier kératinocytes, mélanocytes et fibroblastes, et généralement sont des manifestations inflammatoires ou des manifestations du vieillissement actinique
35 (rides).

Il est également reconnu que des protéines dites "HSP" (de l'anglais : "heat shock proteins") ont été mises en évidence sur des cellules, aussi bien eucaryotes que procaryotes, soumises à des stress physiologiques, en particulier thermiques, in vivo aussi bien qu'in vitro ; Ces cellules réagissent en exprimant un ensemble de protéines dont le nombre et la taille varient selon l'organisme cible et le stress inducteur (Maytin, 1995 ; Milarski et al., 1989).

Les HSP sont classées en famille selon leur poids moléculaire. On distingue alors des HSP 90, HSP 70, HSP 60, HSP 30. Plusieurs des gènes codant pour les HSP ont été séquencés et leur localisation chromosomique déterminée ; cependant peu d'informations sont actuellement disponibles concernant le contrôle transcriptionnel de ces molécules qu'on soupçonne de faire partie des dispositifs cellulaires de protection contre un environnement toxique.

De nombreux facteurs peuvent provoquer l'induction d'HSP : températures élevées, métaux lourds, infections virales, alcool, facteurs de croissance et basses températures (Simon et al., 1995). Ces différents facteurs étant tous stressants pour la cellule, les HSP sont à présent le plus souvent appelées "protéines de stress" (Maytin, 1995). Les rayons UV sont également à l'origine de l'induction de certaines HSP.

A ce jour, il est classiquement admis que la protection par voie topique de la peau vis-à-vis des rayons ultraviolets est liée à l'emploi de filtres physiques ou chimiques dans les produits solaires ou destinés à prévenir le vieillissement.

Or, la présente invention repose sur une approche nouvelle, complémentaire de celle de la protection par les filtres anti-ultraviolets. Il s'agit, en effet, de compléter la protection par filtres anti-ultraviolets au moyen d'une protection par le biais de l'induction de la synthèse endogène de la protéine de choc thermique HSP 32. Plus particulièrement la présente invention concerne des compositions dermatologiques ou cosmétologiques, caractérisées en ce qu'elles contiennent au moins un composé susceptible d'activer la synthèse endogène de HSP 32 ou d'un fragment peptidique fonctionnel d'une telle protéine, avec des excipients pharmaceutiquement et/ou cosmétologiquement acceptables.

Par "composé susceptible d'activer la synthèse endogène de HSP 32 ou d'un fragment peptidique fonctionnel d'une telle protéine", on entend essentiellement désigner tous les composés susceptibles de favoriser la production endogène de HSP 32 et particulièrement les molécules impliquées dans le

Avantageusement, les compositions selon l'invention contiennent au moins un filtre des rayons ultraviolets A et/ou ultraviolets B. Ces filtres sont bien connus de l'homme de l'art. Citons, à titre d'exemple, les benzophénones, telles que la 2,2',4,4'-tetrahydroxy-benzophénone ou Benzophénone-2 et la 2-hydroxy-4'-méthoxy-benzophénone ou Eusolex 4360 ®, qui absorbe les UVA et les UVB, les dérivés cinnamates tels que l'octyl-p-méthoxycinnamate ou Parsol MCX ®, qui absorbe les UVB, les dérivés dibenzoylméthane tels que le 4-tert-butyl-4'-méthoxy-dibenzoylméthane ou Parsol 1789 ®, qui absorbe les ultraviolets A, et les esters d'acides para-aminobenzoïque (Paba), tels que l'octyldiméthyl-PABA ou Escalol 507 ®, qui absorbe les UVB.

A cet égard, il est important de noter que les fibroblastes, cellules majeures du derme conférant à la peau sa tonicité, sont les seules cellules cutanées dans lesquelles il est particulièrement intéressant d'induire la production de la protéine HSP 32. Il est ainsi particulièrement intéressant pour restaurer ou conserver un bon état physiologique de la peau de stimuler la formation de cette protéine par les fibroblastes.

C'est pourquoi la présente invention concerne également l'utilisation d'un composé susceptible d'activer la synthèse endogène de HSP 32 pour la préparation d'une composition cosmétique pour la protection des fibroblastes.

Parmi les composés susceptibles de favoriser la production endogène d'HSP 32 par les fibroblastes, on peut citer les esters de l'acide caféique et leurs dérivés, en particulier l'oraposide qui a été décrit dans la demande de brevet WO 92/16544, ainsi que les OPC (oligomères procyanidoliques) que l'on peut extraire du raisin et du thé vert par exemple ainsi que leurs dérivés.

Parmi les dérivés d'OPC utilisables, il faut citer également les OPC réticulés tels que décrits dans le brevet US 5 780 060.

Les composés selon la présente invention seront utilisés de préférence à des concentrations comprises entre 0,1 et 5% en poids de la composition et, de façon préférée, à des concentrations comprises entre 0,2 et 1% en poids.

Les compositions selon la présente invention pourront comporter des associations de plusieurs composés "activateurs" mais également des associations avec d'autres composants intéressants.

Parmi les associations préférées, il faut citer plus particulièrement celles qui contiennent au moins un composé choisi parmi :

- la forskoline ou tout extrait en contenant, notamment les extraits de *Plecthantrus barbatus*,
- la tyrosine et ses dérivés, en particulier la malyityrosine,
- l'acide ellagique et ses dérivés ou tout extrait en contenant,
- 5 - les extraits de *Centella asiatica*, de *Potentilla erecta* et d'*Eriobotrya japonica*,
- les saponines de soja et les saponines de luzerne telles que les soyasapogénols,
- les isoflavones, en particulier la formononétine, la daïdzéine et la génistéine ou leur mélange,
- la vitamine C et ses dérivés, en particulier le phosphate de magnésium et de
- 10 vitamine C, le tocophérol et ses esters, en particulier le gentisate de tocophérol et le phosphate de tocophérol,
- l'acide 18- β -glycyrrhétinique,
- les extraits d'*Azadiracta indica*,
- les curcuminoïdes, en particulier une curcumine.

15 Il est intéressant de remarquer que les compositions selon la présente invention peuvent également contenir des protéines de choc thermique, notamment la protéine HSP 32 elle-même ou l'un de ses fragments actifs.

De manière préférée, les compositions selon la présente invention se présenteront sous une forme adaptée à l'administration par voie topique cutanée.

20 Ces compositions pourront notamment être sous forme de solutions, suspensions, lotions, laits, gels, crèmes, émulsions H/E, E/H ou émulsions multiples, sticks ou encore poudres, adaptés à une application sur la peau, les lèvres et/ou sur les cheveux.

25 Elles comprennent les excipients nécessaires à cette formulation, tels que solvants, diluants, épaississants, tensioactifs ioniques ou non ioniques, notamment des sucro-esters, conservateurs, anti-oxydants, colorants, parfums ou, dans le cas où ils sont conditionnés en aérosol, gaz propulseurs.

30 Les compositions peuvent en outre contenir des agents adoucissants, hydratants, anti-inflammatoires, des anti-rides, notamment favorisant la synthèse du GAG, ou des activateurs de bronzage.

Avantageusement, les compositions selon l'invention contiennent un agent piègeur de radicaux libres, par exemple l' α -tocophérol ou ses esters.

Selon l'un des modes de mise en oeuvre de l'invention, la composition contient en outre au moins un autre agent photoprotecteur, de préférence choisi dans le groupe constitué des écrans solaires et des filtres solaires

35

Les filtres sont des molécules capables d'absorber les radiations, dans une zone plus ou moins étendue du spectre solaire. Ils peuvent appartenir à différentes classes ; on peut citer de manière non limitative l'acide para-aminobenzoïque et ses dérivés, les esters de l'acide cinnamique, les dérivés de l'acide salicylique ou du benzylidène-camphre, les benzimidazoles et les dérivés du benzophénone.

Les agents écrans utilisables sont notamment des oxydes de titane, de zinc, les dérivés de mica et le talc.

La présence d'écrans ou de filtres dans la composition permettra d'améliorer la protection contre les rayonnements solaires, de la surface corporelle sur laquelle elle est appliquée.

L'invention a également pour objet l'utilisation d'au moins un composé choisi dans le groupe constitué par les OPC et leurs dérivés, les esters de l'acide caféique et leurs dérivés et les mélanges de ces composés, pour la préparation d'une composition destinée à activer la synthèse endogène de HSP 32 ou d'un fragment peptidique fonctionnel d'une telle protéine.

Les aspects préférentiels énoncés ci-dessus pour la composition en tant que telle valent également pour la composition préparée et destinée à activer la synthèse endogène de HSP 32 ou d'un fragment peptidique fonctionnel d'une telle protéine selon cette utilisation. En particulier, l'utilisation selon l'invention est caractérisée en ce que la composition contient des excipients pharmaceutiquement et/ou cosmétologiquement acceptables.

Un autre objet de l'invention est une méthode de traitement cosmétique de la peau et des phanères en vue de les protéger des effets néfastes des rayonnements, en particulier des rayonnements ultraviolets, caractérisée en ce qu'on applique localement, avant ou au moment d'une exposition aux rayonnements, notamment les rayonnements ultraviolets, par exemple les radiations solaires, une quantité efficace d'une composition telle que décrite précédemment.

Plus particulièrement, la méthode précédente est destinée à lutter contre la formation d'érythèmes solaires, d'allergies solaires ou de l'élastose solaire et à prévenir ou retarder le vieillissement actinique de la peau, en particulier à prévenir ou retarder l'apparition des rides dues aux effets néfastes des radiations ultraviolettes.

Enfin, selon un autre de ses aspects, l'invention comprend l'utilisation de ces compositions à titre de médicament, notamment en dermatologie.

Dans les exemples qui suivent, on démontrera l'effet protecteur des OPC par induction d'HSP 32 en fonction d'une administration d'UVA ou non.

EXEMPLE 1

5 Les exemples suivants ont été réalisés à partir de cultures cellulaires de fibroblaste qui sont ou non soumises au traitement avec les OPC puis sur lesquelles, après irradiation avec des UVA, on dose l'induction d'HSP 32 par des moyens connus de l'homme de métier.

10 Ces moyens comprennent en particulier l'utilisation d'un anticorps primaire anti-HSP 32, disponible dans le commerce auprès de la société TEBU, dans une technique dite d'immunodétection.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau ci-après.

Influence de l'OPC sur l'expression de la protéine HSP 32
avec ou sans UVA (Western blot)

15

	TEMOIN		OPC 25 μ g/ml		OPC 50 μ g/ml	
	UV -	UV +	UV -	UV +	UV -	UV +
Densité volumique	95832	125208	140935	123165	163328	195552
Effet/témoin UV -	100%	131%	147%	128%	170%	204%

20 On constate que les UVA induisent naturellement la synthèse de HSP 32 (protéine quantifiée par Western Blot) mais cette synthèse reste modérée. L'ajout d'OPC stimule l'induction des molécules d'HSP 32 de manière plus forte que les UVA seuls, en particulier lorsque les OPC sont utilisés à 50 μ g/ml.

Le traitement des cellules avec les OPC suivi d'une irradiation UVA conduit à une stimulation massive de la production d'HSP puisqu'elle peut atteindre 204% lorsque les OPC sont utilisés à 50 μ g/ml.

25 L'effet protecteur de ces OPC est donc clairement démontré, tant avec que sans irradiation. Ainsi, les compositions pourront être utilisées à titre préventif et/ou curatif, de préférence en combinaison avec des filtres anti-UVA et/ou anti-UVB.

EXEMPLE 2**Compositions cosmétiques****Crème solaire pour le soin du corps SPF 15**

	- OPC de pépin de raisin	0,5
5	- Céramide 3	0,12
	- Glycérine	2
	- Méthoxycinnamate d'octyle	7,5
	- Parsol 1789 ®	2
	- Acétate de tocophérol	0,2
10	- Excipient émulsion parfumé, qsp	100

Crème solaire visage bronzante et protectrice

	- OPC de thé vert	0,5
	- Extrait de Plecthantrus barbatus	0,05
	- Tyrosine	1
15	- Acide hyaluronique	0,2
	- Eusolex 4360 ®	8
	- Glycérine	3
	- Acétate d'alphatocophérol	0,2
	- Excipient parfumé, qsp	100

20 Crème de soin anti-rides

	- Extrait de Plecthantrus barbatus	0,01
	- Arginine	0,2
	- Acide ellagique	0,2
	- OPC de thé vert	0,4
25	- Extrait de Centella asiatica	0,5
	- Méthoxycinnamate d'octyle	2
	- Excipient, qsp	100

BIBLIOGRAPHIE

Maytin, E. D. (1995). J. Invest. Dermato. 104, 448-454.

5

Milarski, K.L., Welch, W.J., and Morimoto, R.I. (1989). J. Cell. Biol. 108, 413-424.

10 Morliere, P., Moysan, A., Gaboriau, F., Santus, R., Mazière, J.C., and Dubertret, L. (1992). Path. Biol. 40, 160-168.

Simon, M. M., Reikerstorfer, A., Schwarz, A., Krone, C., Luger, T., Jäättelä, A., and Scharz, T. (1995). J. Clin. Invest. 95, 926-933.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'au moins un composé choisi dans le groupe constitué par les OPC et leurs dérivés, les esters de l'acide caféique et leurs dérivés et les
5 mélanges de ces composés, pour la préparation d'une composition destinée à activer la synthèse endogène de HSP 32 ou d'un fragment peptidique fonctionnel d'une telle protéine.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la composition contient au moins un filtre anti-ultraviolet A et/ou anti-ultraviolet B.

10 3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le dérivé d'OPC est un OPC réticulé.

4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'OPC est un OPC de pépin de raisin ou un OPC de thé vert.

15 5. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que l'ester de l'acide caféique est l'oraposide.

6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition contient des excipients pharmaceutiquement et/ou cosmétologiquement acceptables.

20 7. Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en ce que les excipients sont adaptés à une administration par voie topique externe.

8. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que ledit composé est présent à une concentration comprise entre 0,1% et 5% p/p dans la composition.

25 9. Utilisation selon la revendication 8, caractérisée en ce que ledit composé est présent à une concentration comprise entre 0,2% et 1% p/p dans la composition.

10. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que la composition contient en outre au moins un autre agent photoprotecteur.

30 11. Utilisation selon l'une des revendications 7 à 10, caractérisée en ce que la composition contient au moins un composé choisi dans le groupe constitué des écrans solaires, des filtres solaires et des piègeurs de radicaux libres.

12. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que la composition contient en outre au moins un composant choisi parmi :

35 - la forskoline ou tout extrait en contenant, notamment les extraits de *Plethanthrus barbatus*,

- les extraits de *Centella asiatica*, de *Potentilla erecta* et d'*Eriobotrya japonica*,
- les saponines de soja et les saponines de luzerne telles que les soyasapogénols,
- les isoflavones, en particulier la formononetine, la daïdzéine et la génistéine ou leur mélange,
- 5 - la vitamine C et ses dérivés, en particulier le phosphate de magnésium et de vitamine C, le tocophérol et ses esters, en particulier le gentisate de tocophérol et le phosphate de tocophérol,
- l'acide 18- β -glycyrrhétinique,
- les extraits d'*Azadiracta indica*,
- 10 - les curcuminoïdes, en particulier une curcumine.

13. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 12, caractérisée en ce que la composition contient en outre la protéine HSP 32 ou l'un de ses fragments actifs.

14. Composition dermatologique ou cosmétologique, caractérisée en ce qu'elle contient au moins un composé susceptible d'activer la synthèse endogène de HSP 32 ou d'un fragment peptidique fonctionnel d'une telle protéine avec des excipients pharmaceutiquement et/ou cosmétologiquement acceptables, en association avec au moins un composant choisi parmi :

- 20 - la forskoline ou tout extrait en contenant, notamment les extraits de *Plecthantrus barbatus*,
- la tyrosine et ses dérivés, en particulier la malyltyrosine, à l'exclusion de la L-DOPA (ou "3-hydroxy-L-tyrosine"),
- l'acide ellagique et ses dérivés ou tout extrait en contenant,
- les extraits de *Centella asiatica*, de *Potentilla erecta* et d'*Eriobotrya japonica*,
- 25 - les saponines de soja et les saponines de luzerne telles que les soyasapogénols,
- les isoflavones, en particulier la formononetine, la daïdzéine et la génistéine ou leur mélange,
- la vitamine C et ses dérivés, en particulier le phosphate de magnésium et de vitamine C, le tocophérol et ses esters, en particulier le gentisate de tocophérol et le phosphate de tocophérol,
- 30 - l'acide 18- β -glycyrrhétinique,
- les extraits d'*Azadiracta indica*,
- les curcuminoïdes, en particulier une curcumine.

15. Composition selon la revendication 14, caractérisée en ce qu'elle contient au moins un filtre anti-ultraviolet A et/ou anti-ultraviolet B.

HSP est tel que défini à l'une des revendications 1 et 3 à 5.

17. Composition selon l'une des revendications 14 à 16, caractérisée en ce que les excipients sont adaptés à une administration par voie topique externe.

18. Composition selon l'une des revendications 14 à 17, caractérisée en ce que ledit composé est présent à une concentration comprise entre 0,1% et 5% p/p dans la composition.

19. Composition selon la revendication 18, caractérisée en ce que ledit composé est présent à une concentration comprise entre 0,2% et 1% p/p dans la composition.

20. Composition selon l'une des revendications 14 à 19, caractérisée en ce qu'elle contient en outre au moins un autre agent photoprotecteur.

21. Composition selon l'une des revendications 17 à 20, caractérisée en ce qu'elle contient au moins un composé choisi dans le groupe constitué des écrans solaires, des filtres solaires et des piègeurs de radicaux libres.

22. Composition selon l'une des revendications 14 à 21, caractérisée en ce qu'elle contient en outre la protéine HSP 32 ou l'un de ses fragments actifs.

23. Méthode de traitement cosmétique de la peau ou des phanères, en vue de les protéger des effets néfastes des rayonnements, en particulier des rayonnements ultraviolets, caractérisée en ce qu'on applique localement, avant ou au moment d'une exposition auxdits rayonnements, une quantité efficace d'au moins une composition cosmétique selon l'une des revendications 14 à 22.

24. Méthode selon la revendication 23, caractérisée en ce qu'elle est destinée à lutter contre la formation d'érythèmes solaires, d'allergies solaires ou de l'élastose solaire.

25. Méthode selon la revendication 23, caractérisée en ce qu'elle est destinée à prévenir ou retarder le vieillissement actinique de la peau, en particulier à prévenir ou retarder l'apparition des rides dues aux effets néfastes des radiations ultraviolettes.

26. A titre de médicament, une composition selon l'une des revendications 14 à 22.

27. Application, à titre de produit cosmétique, de la protéine de choc thermique HSP 32.

28. Utilisation d'un composé susceptible d'activer la synthèse endogène de HSP 32, tel que défini à l'une des revendications 1 et 3 à 5, pour la préparation d'une composition cosmétique pour la protection des fibroblastes.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. Application No
PCT/FR 99/03310

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K7/42 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 757 863 A (INOVAT) 3 July 1998 (1998-07-03) claims 1,7,9 page 6, line 28 -page 7, line 12 page 8, line 18-20 page 7, line 26,27	1,2,8,9, 11,13, 15,16, 18,19, 21-24, 26-28
X	WO 92 16544 A (PARFUMS CHRISTIAN DIOR) 1 October 1992 (1992-10-01) cited in the application claims 1,5-8,10,11,16 page 4, line 1-3 page 5, line 27-31	1,2,5-9, 12, 14-19, 23-26
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

14 April 2000

20/04/2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. Application No.
PCT/FR 99/03310

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>FR 2 652 086 A (C.M. ANDARY) 22 March 1991 (1991-03-22)</p> <p>claims 1-8,11 page 1, line 35 -page 2, line 16</p>	<p>1,2,5-9, 15-19, 23-26</p>
X	<p>FR 2 687 572 A (L'OREAL) 27 August 1993 (1993-08-27)</p> <p>claims 1,2,5-9</p>	<p>1,6-9, 12,14-19</p>
X	<p>FR 2 708 851 A (L'OREAL) 17 February 1995 (1995-02-17)</p> <p>claims 1,8,10,13,15 page 9, line 30 -page 10, line 6 page 10, line 28-31 page 11, line 1-11 example 1</p>	<p>1,4-11, 15-21, 23,24</p>
X	<p>FR 2 699 818 A (L'OREAL) 1 July 1994 (1994-07-01)</p> <p>claims 1,4,5,7,9 page 2, line 19 -page 5, line 21-29 page 7, line 8-10</p>	<p>1,4,6-9, 15-21, 23-26</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/03310

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2757863 A	03-07-1998	AU 5667598 A EP 0948340 A WO 9829128 A	31-07-1998 13-10-1999 09-07-1998
WO 9216544 A	01-10-1992	CA 2102689 A AU 670742 B DE 69110136 D DE 69110136 T EP 0576420 A JP 6508601 T US 5719129 A	22-09-1992 01-08-1996 06-07-1995 11-01-1996 05-01-1994 29-09-1994 17-02-1998
FR 2652086 A	22-03-1991	NONE	
FR 2687572 A	27-08-1993	NONE	
FR 2708851 A	17-02-1995	NONE	
FR 2699818 A	01-07-1994	CA 2130449 A CN 1097616 A DE 69323733 D DE 69323733 T EP 0627909 A ES 2129118 T WO 9414414 A JP 7504209 T US 5686082 A	07-07-1994 25-01-1995 08-04-1999 21-10-1999 14-12-1994 01-06-1999 07-07-1994 11-05-1995 11-11-1997

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. internationale No

PCT/FR 99/03310

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K7/42 A61K7/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR 2 757 863 A (INOVAT) 3 juillet 1998 (1998-07-03) revendications 1,7,9 page 6, ligne 28 -page 7, ligne 12 page 8, ligne 18-20 page 7, ligne 26,27	1,2,8,9, 11,13, 15,16, 18,19, 21-24, 26-28
X	WO 92 16544 A (PARFUMS CHRISTIAN DIOR) 1 octobre 1992 (1992-10-01) cité dans la demande revendications 1,5-8,10,11,16 page 4, ligne 1-3 page 5, ligne 27-31	1,2,5-9, 12, 14-19, 23-26

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

14 avril 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

20/04/2000

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No

PCT/FR 99/03310

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR 2 652 086 A (C.M. ANDARY) 22 mars 1991 (1991-03-22) revendications 1-8,11 page 1, ligne 35 -page 2, ligne 16	1,2,5-9, 15-19, 23-26
X	FR 2 687 572 A (L'OREAL) 27 août 1993 (1993-08-27) revendications 1,2,5-9	1,6-9, 12,14-19
X	FR 2 708 851 A (L'OREAL) 17 février 1995 (1995-02-17) revendications 1,8,10,13,15 page 9, ligne 30 -page 10, ligne 6 page 10, ligne 28-31 page 11, ligne 1-11 exemple 1	1,4-11, 15-21, 23,24
X	FR 2 699 818 A (L'OREAL) 1 juillet 1994 (1994-07-01) revendications 1,4,5,7,9 page 2, ligne 19 -page 5, ligne 21-29 page 7, ligne 8-10	1,4,6-9, 15-21, 23-26

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dém. Internationale No

PCT/FR 99/03310

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2757863 A	03-07-1998	AU 5667598 A	31-07-1998
		EP 0948340 A	13-10-1999
		WO 9829128 A	09-07-1998
WO 9216544 A	01-10-1992	CA 2102689 A	22-09-1992
		AU 670742 B	01-08-1996
		DE 69110136 D	06-07-1995
		DE 69110136 T	11-01-1996
		EP 0576420 A	05-01-1994
		JP 6508601 T	29-09-1994
		US 5719129 A	17-02-1998
FR 2652086 A	22-03-1991	AUCUN	
FR 2687572 A	27-08-1993	AUCUN	
FR 2708851 A	17-02-1995	AUCUN	
FR 2699818 A	01-07-1994	CA 2130449 A	07-07-1994
		CN 1097616 A	25-01-1995
		DE 69323733 D	08-04-1999
		DE 69323733 T	21-10-1999
		EP 0627909 A	14-12-1994
		ES 2129118 T	01-06-1999
		WO 9414414 A	07-07-1994
		JP 7504209 T	11-05-1995
		US 5686082 A	11-11-1997